

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3401913 A1

⑤ Int. Cl. 4:
C07 C 59/01
C 07 D 233/70

⑳ Aktenzeichen: P 34 01 913.8
㉑ Anmeldetag: 20. 1. 84
㉒ Offenlegungstag: 1. 8. 85

AJ1

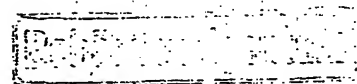
DE 3401913 A1

㉓ Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

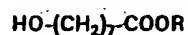
㉔ Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.;
Biedermann, Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim,
DE



⑤4 Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze sowie deren Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung
von 8-Hydroxyoctansäure der Formel I



und deren Verwendung zur Synthese von biologisch aktiven
2-Imidazolyloxyalkansäuren.

DE 3401913 A1

1

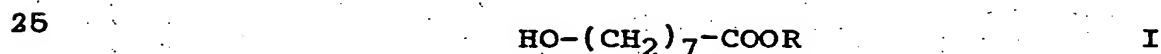
5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

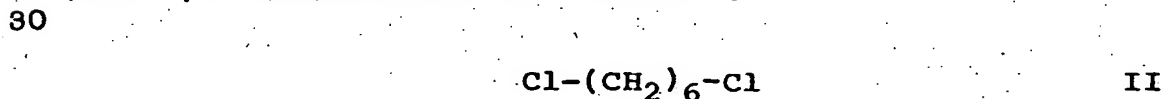
15 Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-
octansäure und deren Salzen sowie deren
Verwendung

20 Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und
deren Salzen der Formel I

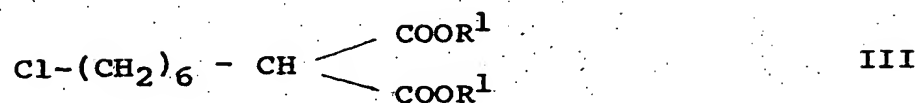


wobei R Wasserstoff oder ein Alkaliatom, vorzugsweise
Natrium oder Kalium bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß
man 1,6-Dichlorhexan der Formel II



in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter Ver-
wendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Na-
35 triumethylat, mit Malonsäuredialkylestern in einem Tempera-
turbereich von 20 bis 110°C, vorzugsweise bei 60 bis 90°C
in Methanol oder Ethanol zu den 6-Chlorhexylmalonsäuredi-

1 alkylestern der Formel III umsetzt



5
worin R^1 einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, und die erhaltenen Ester mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methyl-
10 keton - gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronenethers - in einem Temperaturbereich von 20 - 110°C, vorzugsweise bei 70 - 90°C, in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV überführt (R^1 wie in Formel III),



15
die in Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,
20 unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäureesters zur 6-Acetyloxyhexylmalonsäure der Formel V deesterifiziert werden



25
die nach dem Abdestillieren der Ameisensäure unter Temperatursteigerung auf 140 - 200°C unter Decarboxylierung und
30 Abspaltung von Essigsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepolyester übergeht, der wiederum durch Alkalihydroxide oder Alkalicarbonate in die Alkalisalze der Formel I



35 (R = Natrium oder Kalium) gespalten wird, aus denen die 8-Hydroxyoctansäure in der üblichen Weise freigesetzt werden kann.

1

5

10

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15

Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-
octansäure und deren Salzen sowie deren
Verwendung

20

Beschreibung

25

Die vorliegende Erfindung betrifft ein chemisch neuartiges
und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-
octansäure und seine Verwendung zur Synthese von biolo-
gisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren.

30

w-Hydroxycarbonsäuren, deren Salze, Ester und Lactone mit
2-6 Kohlenstoffatomen sind bekannte technische Produkte;
w-Hydroxycarbonsäuren mit 9-11 Kohlenstoffatomen können z.
Teil halbsynthetisch aus Naturprodukten (Ölsäure, Rizinus-
öl usw.) gewonnen werden, höhere Glieder werden z.B. durch
Umsetzung von cyclischen Enaminen mit w-Acyloxy-carbonsäu-
rechloriden (vgl. G. Schill, Chem. Ber. 99, 2689 (1966))
hergestellt.

35

Auch über die Herstellung von 7-Hydroxyheptansäure und
8-Hydroxyoctansäure sind einige Verfahren bekannt. So ist
7-Hydroxyheptansäure aus 7-Chlorheptansäure

- 1 (A.N. Nesmeyanov, L.I. Zakharkin, Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk 1955, 224-32; Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Div. Chem. Sci. 1955, 199-205 [C.A. 1956, 4849]), Furanacrylsäure (E.V. Hort, US-Patent 2955 133
5 [1960]), Alkoxytetrahydropyranen (A.E. Montagna, D.G. Kubler, J.J. Brezinski, US-Patent 2998466 [1961]) oder Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cycloheptanon (Neth. Appl. 6511967 [1966], C.A. 65, 3995h [1966]; R. Robinson, L.H. Smith, J. Chem. Soc. 1937, 371-4) zugänglich.
- 10 8-Hydroxyoctansäure, ein Bestandteil des Gelée royale (vgl. N. Weaver, N.S. Johnston, R. Benjamin, J.H. Law, Lipids 3, 535-8 [1968]; C.A. 70, 55231b [1969]), und deren
15 Ester können neben einigen wenig ergiebigen Verfahren (aus Octansäure, vgl. M. Kusunose, E. Kusunose, H.J. Coon, J. Biol. Chem. 239, 1374-80 [1964]; aus Ölsäurenitril vgl. J. Pasero, L. Comeau, M. Naudet, Bull. Soc. Chim. France 1963, 1794-8; aus Octandisäure durch Reduktion mit Wasserstoff, vgl. A.N. Bashkirov, L.A. Morozov, A.I. Prudnikov,
20 Neftekhimiya 16, 230-4 [1976], C.A. 85, 77548x [1976]; über 8-Acetoxy-6-oxo-octansäuremethylester bzw. dessen Ethylenthioetal, vgl. S. Yurugi et al., Ann. Rep. Takeda Res. Lab. 27, 34-42, [1968], C.A. 70, 77899c [1969], H. Hagiwara et al., Japan. Patent 19323 (65), C.A. 1965,
25 16218c; aus N-Nitroso-8-aminooctansäurelactam, vgl. R. Huisgen, J. Reinertshofer, Justus Liebigs Ann. Chem. 575 174-97 [1952], C.A. 47, 3812h; über 8-2-Thenoylpropionsäure, vgl. E. Schwenk et al., Org. Syntheses 27, 68-71, [1947]) durch Reduktion von Octandisäureesterchlorid mit
30 Natriumborarat (H.J. Bestmann, R. Kunstmann, H. Schulz, Justus Liebigs Ann. Chem. 699 33-9, [1966], C.A. 66, 54981b [1967]), durch Reduktion von Octandisäuremonomethylester-Kaliumsalz mit Natrium in Ethanol (P. Chuit und J. Hausser, Helv. Chim. Acta 12, 463-92 [1929], C.A. 23, 3663 [1929]), durch Oxidation von 6-Chlorhexanol zu
35 6-Chlorhexanal, Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure, Decarboxylierung zur 8-Chlor-2-octensäure, Überführung in

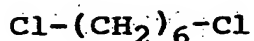
1 die 8-Hydroxy-2-octensäure und Hydrierung der Doppelbin-
 dung (R. Achard und J. Morel, Fr. 1355775, C.A. 61, 4222h
 [1964]) oder durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclo-
 octanon (Neth. Appl. 6511967, C.A. 65, 3995h [1966]; E.E.
 5 Smissman, J.F. Muren, N.A. Dahle, J. Org. Chem. 29,
 3517-20 [1964], C.A. 62, 2703a 1965; S.L. Friess und
 P.E. Frankenburg, J. Am. Chem. Soc. 74, 2679 [1952]) her-
 gestellt werden.

10 Für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyal-
 kansäuren aus 2-Halogenimidazolen und w-Hydroxyalkansäu-
 re-Salzen, z.B. von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
 octansäure aus 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol werden
 8-Hydroxyoctansäure-Alkalisalze benötigt.

15 Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Herstellungsver-
 fahren, das sich gegenüber den bekannten Verfahren
 a) durch geringe Kosten
 b) geringe sicherheitstechnische Anforderungen
 20 c) durch gefahrlose Abfallprodukte
 auszeichnet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß man 1,6-Dichlor-
 hexan der Formel II

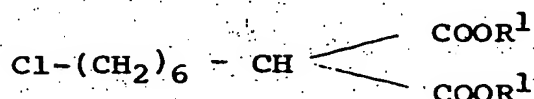
25



II

mit Malonsäuredialkylestern in guter Ausbeute zu 6-Chlor-
 hexylmalonsäuredialkylestern der Formel III

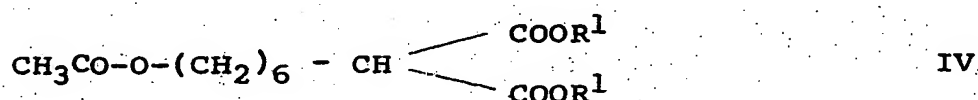
30



III

worin R^1 ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 35 insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, umsetzen kann,

- 1 wobei die Reaktion unter Verwendung einer geeigneten
Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Natriumethylat, in
einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol
oder Ethanol bei Raum- bis Siedetemperatur ausgeführt
5 wird. Die 6-Chlorhexylmalonsäurealkylester lassen sich
mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel,
wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethylketon,
ggfs. in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronen-
ethers, wie z.B. 18-Krone-6, bei Raum- bis Siedetemperatur
10 in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV



- 15 worin R^1 die in Formel III angegebene Bedeutung hat, über-
führen, aus denen in einer Eintopfreaktion direkt die
Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure hergestellt werden.

- So werden die 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediester der Formel
20 IV mit Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen
eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure,
Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,
unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäure-
reesters deesterifiziert. Die entstandene 6-Acetyloxy-
25 hexylmalonsäure wird mit oder ohne Lösungsmittel auf Zer-
setzungstemperatur (140-200°C) erwärmt und, ggfs. unter
Anwendung eines Vakuums, Kohlendioxid und Essigsäure unter
Bildung des 8-Hydroxyoctansäurepolyesters abgespalten. Die
Verseifung des Polyesters erfolgt mit Alkalihydroxiden
30 oder Alkalicarbonaten und ergibt die Alkalisalze der For-
mel I ($\text{R} = \text{Natrium, Kalium}$), aus denen die 8-Hydroxyoctan-
säure mit Hilfe von Mineralsäuren in der üblichen Weise
freigesetzt werden kann. Die freie Säure ist jedoch auf-
grund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-
35 fähig.

1 Die 6-Acetyloxyhexylmalonsäuredialkylester der Formel IV
lassen sich mit wässrigen Alkalihydroxidlösungen auch
direkt zu 6-Hydroxyhexylmalonsäurealkalisalzen verseifen,
5 die ihrerseits nach Zugabe von Mineralsäure die 6-Hydroxy-
hexylmalonsäure ergeben, deren Weiterverarbeitung analog
der 6-Acetyloxyhexylmalonsäure erfolgt, wobei bei der Zer-
setzung Kohlendioxid sowie statt Essigsäure Wasser abge-
spalten wird.

10 Die direkte alkalische Verseifung der Ester III unter
gleichzeitigem Austausch von Chlor gegen Hydroxyl und
nachfolgende Umwandlung der mit Mineralsäure freigesetzten
6-Hydroxyhexylmalonsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepoly-
15 ester - analog dem oben beschriebenen Verfahren für die
Umsetzung von 6-Acetyloxyhexylmalonsäure - sowie die di-
rekte saure Hydrolyse und Decarboxylierung der Ester IV
mit Hilfe von wässrigen Mineralsäuren oder deren Mischun-
gen mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Eisessig bei
20 Temperaturen zwischen 100-200°C ergeben zwar zunächst eine
Verkürzung des oben genannten Verfahrens, haben aber den
entscheidenden Nachteil, daß schwer abzutrennende Neben-
produkte entstehen.

25 Wie die Beschreibung zeigt und die untenstehenden Beispie-
le belegen, hat das neue Verfahren gegenüber den bekannten
Synthesen die Vorteile, daß es bei günstiger Gesamtausbeu-
te wesentlich geringere Sicherheitsvorkehrungen, z.B. im
Vergleich zur Baeyer-Villiger-Oxidation (Persäuren!) oder
30 der Reduktion von Octandisäurederivaten mit Natrium oder
Natriumborant, erfordert, keine aufwendigen Reinigungs-
operationen aufgrund der eindeutigen Reaktionsabfolge not-
wendig macht (vgl. dagegen z.B. Reduktion von Disäuren mit
Wasserstoff; Synthese ausgehend von 6-Chlorhexanol) und
35 den Einsatz sehr billiger Ausgangskemikalien ermöglicht:
1,6-Dichlorhexan, Malonsäuredialkylester, Alkalialkoholat,
Alkaliacetat, Ameisensäure, Alkalihydroxid; sämtliche
Lösungsmittel können ohne nennenswerte Verluste und ohne

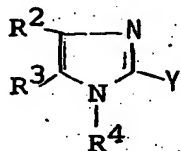
- 1 aufwendige Reinigungsoperationen erneut wiederverwendet werden.

5 Nicht zuletzt spielen auch die Aufbereitung und Entsorgung der Abfallprodukte eines Verfahrens eine wesentliche Rolle für dessen Wirtschaftlichkeit; auch hier weist das neue Verfahren große Vorteile auf, da nur ungefährliche bzw. wiederverwendbare Nebenprodukte entstehen: Alkalihalogenide, Ameisensäurealkylester, Essigsäure, Kohlendioxid.

- 10 Die Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure werden für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren verwendet.

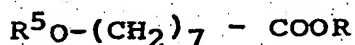
Dabei werden z.B. 2-Halogenimidazole der Formel VI

15



VI

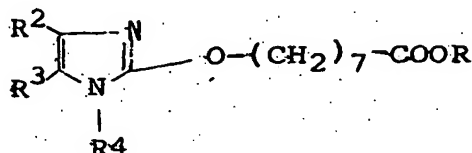
- in der R^2 , R^3 , R^4 gleich oder voneinander verschieden sein
 20 können und Phenyl oder ein- bzw. zweifach durch Halogen, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeuten und Y ein Brom- oder Chloratom ist, mit einem aus 8-Hydroxyoctansäurealkalisalz der Formel I mittels einer Hilfsbase, wie z.B. Alkalihydrid oder Alkali-
 25 alkoholat hergestellten Dialkalisalz der Formel VII



VII

- wobei R und R^5 Natrium oder Kalium darstellen, in einem
 30 indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von 120 - 180°C zum Alkalisalz der Imidazolyloxyalkansäure der Formel VIII umgesetzt

35



VIII

- 1 Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

- In eine Lösung von 680 g (10 mol) Natriumethylat in 4,5 l trockenem Ethanol werden bei 70°C 1600 g (10 mol) Malonsäurediethylester getropft, wobei sich das Natriumsalz des Malonsäurediethylesters bildet. Die Lösung wird noch warm (>40°) in eine unter Rückfluß kochende Mischung aus 5 l trockenem Ethanol und 3100 g (20 mol) 1,6-Dichlorhexan eingerührt. Danach wird weiter unter Rückfluß gekocht, bis mit Wasser verdünnte Proben der Reaktionslösung neutrale Reaktion zeigen (pH 7, ca. 4-5 Stunden). Der Alkohol wird im Vakuum abgezogen (kann als absoluter Alkohol wieder eingesetzt werden) und der Rückstand mit Chloroform (2,5 l) aufgenommen. Salze werden abgesaugt, mit Chloroform nachgewaschen und das Chloroform aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

- 20 Kp_{15Torr} 87-90°C: 1941 g 1,6-Dichlorhexan (können wieder neu eingesetzt werden)
 Kp_{1Torr} 140°C: 1510 g (72 % d.Th. bezogen auf den Umsatz von 1,6-Dichlorhexan)
 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

25

6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

- 1000 g (3,59 mol) 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester werden in 2,5 l trockenem Acetonitril gelöst und 422 g (4,31 mol) trockenes pulverisiertes Kaliumacetat sowie 23 g 18-Krone-6 hinzugefügt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, die Suspension im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 2,5 l Chloroform aufgenommen, die Feststoffe abgesaugt und mit Chloroform nachgewaschen, die vereinigten Filtrate am Rotavapor eingeengt und das resultierende Öl im Hochvakuum destilliert.

35

Kp_{0,2Torr} 141-143°C: 918 g (85 % d.Th.) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

1 8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz

899 g (2,97 mol) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester
werden in 1,5 l Ameisensäure gelöst, 57 g (0,3 mol)

Toluolsulfonsäurehydrat hinzugefügt und die Mischung ca.

5 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei ständig Ameisen-
säureethylester abdestilliert. Innerhalb von 3 Stunden
wird dann die restliche Ameisensäure abdestilliert und die
Innentemperatur auf etwa 160°C gesteigert. Die Temperatur
wird 3,5 Stunden beibehalten (CO₂- und CH₃COOH-Entwicklung)

10 und gegen Ende zweckmäßigerweise Wasserstrahlvakuum ange-
legt. Der ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 238 g
(5,94 mol) Natriumhydroxid in 550 ml Wasser versetzt und
die Mischung 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem
Abkühlen wird die entstandene Lösung mit 25 %iger Salzsäu-
15 re auf pH 8 eingestellt, zur Trockne eingeeengt und der
Rückstand im Vakuum bei etwa 120°C getrocknet. Das trocke-
ne Rohprodukt wird mit Ethanol ausgekocht. Aus der heiß
filtrierten ethanolischen Lösung scheidet sich das
Natriumsalz der 8-Hydroxyoctansäure in farblosen Kristal-
20 len ab, die abgesaugt und getrocknet werden.
Ausbeute: 437 g (81 % d.Th.)

Beispiel 2

8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz

25 Analog Beispiel 1 aus:

1363 g 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

2,3 l Ameisensäure

86,5 g Toluolsulfonsäurehydrat

506 g Kaliumhydroxid in 1860 ml Wasser

30 Ausbeute: 694 g (77 % d.Th.)

8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz und -Kaliumsalz können
auch als Rohprodukte, d.h. ohne vorherige Umkristallisa-
tion aus Ethanol in geplanten Folgereaktionen eingesetzt
35 werden, sofern die Hauptverunreinigungen wie Alkalihalo-
genide, Alkalisalze der Toluolsulfonsäure nicht stören.
Zum Beispiel können die Rohprodukte auch zur Reaktion mit

1 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol in Dimethylformamid, wobei
die 8-Hydroxyoctansäurealkalisalze vorher mit Hilfe von
z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in die Dialkalisalze
überführt werden, zu 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
5 octansäurealkalisalzen umgesetzt werden.

Die 8-Hydroxyoctansäure kann aus ihren Alkalisalzen - wie
üblich - durch Zusatz der äquivalenten Menge einer Mine-
ralsäure freigesetzt werden. Die freie Säure ist jedoch
10 aufgrund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-
fähig.

15

20

25

30

35